

FOI/DE 937 0750 T

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



REC'D 04 MAR 2004

WIPO PCT

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 01 917.0

Anmeldetag: 17. Januar 2003

Anmelder/Inhaber: Gerhard S a a l m a n n , 32049 Herford/DE

Bezeichnung: Verwendung von Substanzen der Porphyrinsynthese
bei der Phototherapie von Haut- oder Gelenkerkrankungen des Menschen oder von Säugetieren

IPC: A 61 K 31/198

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 22. Januar 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Hintermeier

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

A 9161
03/00
EDV-L

Verwendung von Substanzen der Porphyrinsynthese bei der Phototherapie von Haut- oder Gelenkerkrankungen des Menschen oder von Säugetieren.

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Substanzen der Porphyrinsynthese gewünschtenfalls in Kombination mit Salicylaten und Antioxidantien bei der Anwendung der Phototherapie zur Behandlung der Psoriasis oder entzündlicher Prozesse z.B. an der Haut und/oder den Gelenken von Säugetieren und Menschen.

Weiterhin betrifft die Erfindung die Verwendung von Substanzen der Porphyrinsynthese gewünschtenfalls in Kombination mit Salicylaten und Antioxidantien zur Herstellung von Arzneimitteln zur Anwendung bei der Phototherapie bei der Behandlung der Psoriasis oder entzündlicher Prozesse z.B. an der Haut und/oder den Gelenken von Säugetieren und Menschen.

Unter entzündlichen Prozessen werden im Rahmen der Erfindung insbesondere die Psoriasis arthropathica und die nicht-psoriatische Polyarthritits verstanden.

Bei der Psoriasis arthropathica handelt es sich, anders als bei der nicht-psoriatischen Polyarthritits, wie der rheumatoiden Arthritis und ähnlichen Krankheitsbildern, um das Zusammentreffen einer Psoriasis vulgaris mit mono-oder polyarthritischen Gelenkveränderungen, die neben anderen Gelenken insbesondere die Finger-, Fuß- und Zehengelenke, sowie die Wirbelsäule und die Hüftgelenke betreffen. Im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis fallen bei Patienten mit Psoriasis arthropathica die rheumaserologischen Tests normalerweise negativ aus. Zur Behandlung der psoriatischen Arthritis werden derzeit überwiegend nicht-steroidale Antiphlogistika, aber auch Goldpräparate, Glukokortikosteroide, Retinoide, sowie Methotrexat und Cyclosporine eingesetzt. Der Erfolg dieser medikamentösen Maßnahmen ist jedoch oft unbefriedigend und insbesondere mit relativ hohen Nebenwirkungen bzw. Nebenwirkungsrisiken verbunden. Unerwünschte Nebenwirkungen sind besonders bei der meist erforderlichen Langzeittherapie zu beobachten.

Aufgabe der Erfindung ist es, solche Nebenwirkungen durch Bereitstellung und Verabreichung nebenwirkungsarmer Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen in Verbindung mit einer nachfolgenden Bestrahlung mit sichtbarem Licht weitgehend zu vermeiden und gleichzeitig die Erfolgsrate und Verträglichkeit gegenüber den bekannten rein medikamentösen Behandlungsmethoden erheblich zu steigern.

Phototherapeutische Maßnahmen in Kombination mit der Anwendung von Medikamenten sind bereits verschiedentlich bekannt geworden:

So beschreibt die DE-A 100 63 076 die Verwendung von Aminolaevulinsäure zur Restenoseprophylaxe bei photodynamischer Therapie unter Anwendung von subletalen Lichtdosen.

Es ist auch bereits bekannt, dass bei der Behandlung von Hautkrankheiten verschiedene Wirkstoffe in Verbindung mit einer Bestrahlung des Körpers mit UV-Licht oder VIS wirksam werden (Psoriasis, Medizin in der Praxis, 20/00, S. 55 –59).

Aus Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie, Abstract Volume 5, Issue 2 (2001) S. 98-101, ISSN Nr. :1432-9417, ist auch eine experimentelle 5-Aminolävulinsäure-induzierte photodynamische Therapie (ALA-PDT) zur Behandlung solider Tumoren bekannt geworden. Als Lichtquelle wurde Laserlicht einer Wellenlänge von 635 nm und einer Leistung von 0,75 Watt eingesetzt.

Weiterhin ist es bekannt, Aspirin zusammen mit nichtsteroidalen Antiphlogistika, wie z.B. Ibuprofen, zur Therapie von Arthritiden einzusetzen (Medications for Arthritis: www.orthop.washington.edu/arthritis/medications/05).

Zur Lösung der Aufgabe der Erfindung wird vorgeschlagen, Stoffe der Porphyrinsynthese, sowie von deren pharmakologisch brauchbaren Estern oder Salzen mit pharmakologisch verträglichen Säuren oder Basen, gewünschtenfalls in Kombination mit Salicylaten, vorzugsweise Acetylsalicylsäure und ggf. verträglichen Antioxidantien, vorzugsweise Ascorbinsäure, bei der Bestrahlungstherapie mit Licht einer Wellenlänge von 400 bis 700 nm, vorzugsweise 520 bis 580 nm, insbesondere im Bereich um 545 nm, zur Behandlung der Psoriasis und/oder entzündlichen Veränderungen an Gelenken des Menschen oder von Säugetieren, bereitzustellen und zu verwenden.

Die Methoden des oben angeführten Standes der Technik tragen zur vorgeschlagenen Lösung der Aufgabe der Erfindung nichts bei und eröffnen dem Fachmann keinen Weg, der Psoriasis oder entzündlichen Prozessen in den Gelenken wirklich erfolgreich und zuverlässig zu begegnen und gleichzeitig Nebenwirkungen weitestgehend auszuschließen.

Gegenstand der Erfindung ist somit die in den Patentansprüchen näher bezeichnete Verwendung von Substanzen der Porphyrinsynthese, insbesondere der 5-Aminolaevulinsäure, gewünschtenfalls in Kombination mit Salicylaten und Antioxidantien.

Die Substanzen der Porphyrinsynthese (vorzugsweise 5-Aminolävulinsäure, kurz: ALA) sowie deren pharmakologisch brauchbaren Derivate oder Salze werden entweder allein oder in Kombination mit Salicylaten (vorzugsweise Acetylsalicylsäure) eingesetzt. Gewünschtenfalls werden sie zusätzlich kombiniert mit Antioxidantien, vorzugsweise Ascorbinsäure.

Die erfindungsgemäßen Substanzen sind systemisch oder lokal, parenteral oder enteral, vorzugsweise oral oder topisch in Form üblicher Arzneimittelzubereitungen verabreichbar. Die jeweils gewählten Wirkstoffe, bzw. deren Kombination kann vom Patienten auf besonders einfache Weise peroral, beispielsweise in Wasser oder Fruchtsaft gelöst oder suspendiert, eingenommen werden. Insbesondere für lokale Behandlungen können spezielle Injektionsformen vorgesehen werden.

Bei lokaler Behandlung ist es vorteilhaft, die Wirkstoffe oder deren Kombination entweder topisch durch percutane Infiltration in das Gewebe der betroffenen Körperstellen zu verabreichen oder diese tiefer in das betroffene Gewebe zu injizieren. Somit kommen einmal percutane Applikationsformen, wie Salben, Cremes oder Lotionen und zum anderen für die parenterale Injektion geeignete sterile Lösungen oder Emulsionen in Frage. Bei Salbengrundlagen empfiehlt sich ein vor der Bestrahlung angelegter Okklusivverband, der die aufgetragenen Wirkstoffe einschließt und damit sowohl die Wirksamkeit erhöht als auch die notwendige Einwirkungszeit verkürzt.

Als typische Arzneimittelzubereitungen kommen folglich alle üblichen pharmazeutischen Formen in Frage, die sich für eine parenterale oder enterale, insbesondere

orale oder ggf. auch topische Verabreichung eignen. Dies sind z.B. Pulver, Tabletten, Dragees, Weich- oder Hartgelatinekapselformen, Brausetabletten, Emulsionen, Öle, Lösungen oder Lyophilisate, sowie sterile Injektionslösungen oder Emulsionen mit üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen.

Durch die neuartige Kombinationstherapie gemäß der vorliegenden Erfindung erreicht man überraschend eine zumindest teilweise, oft aber auch eine vollständige Reduzierung von akuten oder chronischen, spezifischen oder unspezifischen Gelenkentzündungen, sowie den Abbau von Bewegungseinschränkungen, eine weitgehende Schmerzfreiheit und die Rückführung von Schwellungen bis zum Normalzustand der betroffenen Regionen des Körpers.

Desgleichen ist die erfindungsgemäß vorgeschlagene Therapie bei der Behandlung der Psoriasis der Haut in ihren unterschiedlichen klinischen Formen besonders wirksam. Die neuartige Kombination der Gabe von nebenwirkungsarmen Wirkstoffen mit einer Bestrahlung mit Licht eines definierten Wellenlängenbereichs von 400 bis 700 nm, vorzugsweise 520 bis 580 nm, insbesondere im Bereich um 545 nm, ist insbesondere bei der Behandlung der Psoriasis arthropatica (Psoriasis arthritis), von Arthritisformen anderer Pathogenese, von Neuropathien (z.B. dem Karpaltunnelsyndrom) sowie der Spondylarthritis ankylopoietica (Morbus Bechterew) angezeigt.

Unter Stoffen der Porphyrinsynthese werden erfindungsgemäß insbesondere die 5-Aminolaevulinsäure (ALA) oder deren Ester, wie z.B. der Methylester (MALA) oder Salze, insbesondere die Hydrochloride, verstanden.

Allgemein sind alle Stoffe brauchbar, die während der Behandlung im menschlichen oder tierischen Gewebe zu Protoporphyrin IX (PP IX) verstoffwechselt werden, denn PP IX ist bei der Bestrahlung der wirksame Photosensibilisator; dieser wird dann im Organismus weiter zu Häm umgesetzt.

Unter dem Begriff Ester werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung allgemein die Ester von Carboxylgruppen der eingesetzten Wirkstoffe mit gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten C¹ bis C⁴ - aliphatischen oder C³ bis C⁷ - cycloaliphatischen Alkoholen oder sonstigen unbedenklichen oder die Therapie unterstützenden Verbindungen, die eine alkoholische -OH Gruppe aufweisen, verstanden. Umgekehrt sind natürlich auch Ester mit alkoholischen OH-Gruppen der

Wirkstoffe denkbar, die dann mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren, wie z.B. Essigsäure oder Propionsäure gebildet werden.

Zu den Alkoholen zählen insbesondere C¹ bis C⁴ aliphatische Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol und Isopropanol.

Als Salzkomponenten mit basischen oder sauren Gruppen der erfindungsgemäß verwendeten Substanzen werden im Rahmen der Erfindung Salze mit pharmakologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren oder Basen verstanden. Hierzu gehören z.B. Hydrochloride, Hydrobromide, sowie analog die Sulfate, Phosphate, Nitrate, Acetate, Propionate, Citrate, Lactate, Mandelate, Sorbate, Ascorbate oder die Maleate.

Mit sauren Gruppen, insbesondere Carboxylgruppen der Wirkstoffe erhält man brauchbare Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium-, Magnesium- oder Zinksalze, sowie quaternäre Ammoniumsalze mit Ammoniak oder aliphatischen Aminen wie z.B. Methylamin oder Ethylamin. Es versteht sich, dass hier außerdem eine große Zahl weiterer Salzkomponenten in Frage kommt, wie sie bereits weitläufig pharmazeutisch zur Anwendung gelangt und bekannt sind.

Als Salicylat ist besonders die nebenwirkungsarme Acetylsalicylsäure einsetzbar. Daneben kommen auch Salicylsäure selbst oder andere wirksame Salicylsäurederivate oder deren Salze in Frage, wie z.B. Natrium-salicylat, Methylsalicylat oder Hydroxyethylsalicylat.

Als Antioxidantien können alle pharmakologisch unbedenklichen und ggf. die Therapie unterstützenden Verbindungen mit einem ausreichenden Redoxpotential, insbesondere die Ascorbinsäure, eingesetzt werden. Hierzu zählen z. B. auch folgende Substanzen, bzw. deren Salze oder Derivate: Isoascorbinsäure, Tocopherol, Gluconsäure oder Karotinoide.

Bewährt hat sich eine Kombination der 5-Aminolaevulinsäure mit Acetylsalicylsäure und gewünschtenfalls Ascorbinsäure im Gewichtsverhältnis von etwa 1 : 3 : 2.

Der Therapieablauf besteht aus der parenteralen oder enteralen, insbesondere oralen oder topischen Gabe der erfindungsgemäßen Zubereitungen gefolgt von einer

Wartezeit von 60 bis 180, vorzugsweise 150 Minuten und einer sich anschließenden Phototherapie mit nicht zytotoxisch wirksamen Bestrahlungsdosen im oben angegebenen Wellenlängenbereich. Außer der Ganzkörperbestrahlung können besonders wirksam auch Teilpartien und Einzelgelenke bestrahlt werden. Ebenso ist es möglich, über Lichtleiter oder Endoskope das Licht direkt an das entzündete Gewebe heran zu bringen.

Als nicht zytotoxisch gilt eine wirksame Strahlungsdosis im Bereich von etwa 5 bis 50 J / cm². Sie muß je nach Empfindlichkeit des Patienten so gewählt werden, dass an den bestrahlten Körperregionen erkennbare und unerwünschte Begleiterscheinungen, wie z.B. Hautreizungen oder Entzündungserscheinungen vermieden werden. Da die Therapie in der Regel aus mehreren, vorzugsweise 6 bis 15 Bestrahlungen besteht, ist es dem behandelnden Arzt leicht möglich, sich an die optimale Bestrahlungsdosis heranzutasten und so Überdosierungen zu vermeiden. Da die Bestrahlung mit dem wenig aggressiven sichtbaren Licht erfolgt, ist die Behandlung im Gegensatz zu ultravioletttem Licht ohnehin in sehr weiten Grenzen unproblematisch.

Die Belichtungs- und Bestrahlungseinheit kann aus einer oder mehreren Lampeneinheiten bestehen, durch die die Haut ganz oder teilweise mit sichtbarem Licht des oben angegebenen Wellenlängenbereichs, ganz besonders bevorzugt mit Grünlicht einer Wellenlänge von 540 bis 550 nm, bestrahlt wird. Die Intensität der Behandlung wird je nach Konstitution des Patienten und der Dauer und Ernsthaftigkeit seiner Erkrankung durch Variation der Wirkstoffe, der Bestrahlungsstärke, der Wellenlänge, des Bestrahlungsabstands, der Bestrahlungsdauer und, bei wiederholten Behandlungen, des Zeitabstands der Bestrahlungen gesteuert. Die erforderliche Bestrahlungsdosis bzw. die Bestrahlungsdauer ist vom Arzt anhand der obigen Kriterien und der speziellen Anamnese ohne weiteres ermittelbar.

Erfindungsgemäß wird für die Ganzkörperbestrahlung eine Bestrahlungsdosis von 5 bis 50 J / cm² vorgeschlagen. Bevorzugt ist eine Bestrahlungsdosis von etwa 15 J / cm². Bei lokaler Behandlung empfiehlt sich eine Bestrahlungsdosis von 10 – 80 J / cm². Die Bestrahlungsdauer ist abhängig vom Abstand der Strahlungsquelle von der zu bestrahlenden Körperoberfläche und der Strahlungsleistung der verwendeten Strahler. Im Normalfall sollen die Lichtquellen bei Ganzkörperbestrahlung einen Ab-

stand von 10 bis 50 cm haben. Bei einer Strahlungsleistung von 20 mW / cm² beträgt die Bestrahlungszeit pro Behandlung etwa 20 bis 30 Minuten.

Bei lokaler Behandlung beträgt der Abstand eines Strahlers mit einer Leistung von 40 mW / cm² von der Oberfläche des zu behandelnden Körperteils etwa 10 bis 15 cm. Die Bestrahlungsdauer liegt in diesem Fall zwischen 10 und 20 Minuten. Die angegebenen Parameter sind am Normalfall ausgerichtet und können im Rahmen der Verträglichkeit durchaus hiervon abweichen.

Untersuchungsergebnisse

Im Rahmen einer Pilotstudie sind 5 Patienten mit der Diagnose einer schweren Psoriasis arthropatica behandelt worden.

Die Ergebnisse werden wie folgt zusammengefasst:

<u>Geschlecht</u>	<u>ØAlter (Jahre)</u>	<u>ØKrankheitsdauer (Jahre)</u>	<u>bisherige Behandlung</u>
m: 1	50,4	16,4	MTX, Kortikoide,
w: 4			nicht steroidale Anti- phlogistica

Ergebnisse nach dreiwöchiger Therapie (9 Anwendungen in gleichen Abständen)

Sehr gut:	4 (erscheinungsfrei)
Gut:	1 (geringe Schmerzen und Mobilitätseinschränkungen)
Mäßig oder ohne Besserung:	0

Fallbeispiel

Ein 41 Jahre alter Mann mit einem Körpergewicht von 80 kg litt seit 15 Jahren an erythemato-squamöser Psoriasis v. der Prädilektionsstellen und seit 5 Jahren an

Psoriasis arthritis der Interphalangealgelenke der Hände und Füße. Er klagte über Bewegungseinschränkung, Morgensteifigkeit und Druckschmerz. Die bisherige Therapie bestand aus der Verabreichung nichtsteroidaler Antiphlogistica und dem Antirheumaticum Methotrexat in einer Dosierung von 15 mg / Woche. Der Behandlungserfolg war mäßig.

Zwei Wochen nach Absetzen der bisherigen Therapie wurde über einen Zeitraum von drei Wochen drei mal wöchentlich eine Kombination von 160 mg (2 mg/kg Körpergewicht) 5-Aminolävulinsäure, 400 mg (5 mg/kg Körpergewicht) Acetylsalicylsäure und 240 mg (3 mg/kg Körpergewicht) Ascorbinsäure oral verabreicht. Jeweils nach 150 Minuten Wartezeit nach der Applikation wurde eine Ganzkörperbestrahlung mit grünem Licht (Wellenlänge 540-550 nm, Dosis: 15 J/cm²) vorgenommen. Das Ergebnis der Behandlung war gut. Sowohl die Morgensteifigkeit als auch die Schmerzen nahmen erheblich ab. Gegenüber dem Resultat der Vorbehandlung wurde ohne subjektive Nebenwirkungen eine deutliche Abnahme der subjektiven und objektiven Symptomatik festgestellt. Das Arthritis-Score (Besserung in %) lag bei 56, dasjenige der Morgensteifigkeit bei 83 %. Die Laborwerte (Transaminasen, Blutbild, BSG) blieben unverändert.

Patentansprüche:

1. Verwendung von Substanzen der Porphyrinsynthese oder deren pharmakologisch verträglichen Salzen als Wirkstoff bei der Anwendung der Phototherapie mit einem Licht der Wellenlänge von 400 – 700 nm zur Behandlung der Psoriasis und von entzündlichen Prozessen an der Haut und/oder den Gelenken von Säugetieren und Menschen.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Wirkstoff zusätzlich ein Salicylat eingesetzt wird.
3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Wirkstoff zusätzlich ein Antioxidans eingesetzt wird.
4. Verwendung nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass als Substanz der Porphyrinsynthese 5-Aminolaevulinsäure(ALA) eingesetzt wird.
5. Verwendung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass als Salicylat Acetylsalicylsäure eingesetzt wird.
6. Verwendung nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass als Antioxidans Ascorbinsäure oder ein pharmakologisch verträgliches Salz derselben eingesetzt wird.
7. Verwendung nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Wellenlänge des Lichts 400 bis 700 nm beträgt.
8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Wellenlänge des Lichts etwa 545 nm beträgt.

9. Verwendung nach Anspruch 1 bis 8, bei der Behandlung von Arthritis, Psoriasis vulgaris, Psoriasis arthropathica sowie von Neuropathien wie dem Karpaltunnelsyndrom oder dem Morbus Bechterew.

10. Verwendung von Substanzen der Porphyrinsynthese nach den Ansprüchen 1 bis 9 als Wirkstoff zur Herstellung von Arzneimitteln zur Anwendung bei der Phototherapie.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Substanzen der Porphyrinsynthese, insbesondere der 5-Aminolaevulinsäure, gewünschtenfalls in Kombination mit Salicylaten wie Acetylsalicylsäure und Antioxidantien, wie Ascorbinsäure, bei der Anwendung der Phototherapie mit einem Licht der Wellenlänge von 400 bis 700 nm zur Behandlung entzündlicher Prozesse z.B. an der Haut und/oder den Gelenken von Säugetieren und Menschen, insbesondere Arthritis, Psoriasis vulgaris, Psoriasis arthropathica sowie von Neuropathien wie dem Karpaltunnelsyndrom oder dem Morbus Bechterew.